

## 拍動心筋は冠微小血管の筋原性トーンスを減弱させる -ATP感受性カリウムチャネルの関与-

著者	武田 智
号	2217
発行年	2005
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22799">http://hdl.handle.net/10097/22799</a>

氏 名（本籍）	たけ 武	だ 田	さとる 智
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）		
学 位 記 番 号	医 博 第 2 2 1 7 号		
学位授与年月日	平 成 17 年 3 月 25 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻		
学 位 論 文 題 目	拍動心筋は冠微小血管の筋原性トーンスを減弱させる －ATP 感受性カリウムチャネルの関与－		

（主 査）

論文審査委員	教授 白 土 邦 男	教授 柳 澤 輝 行
	教授 山 家 智 之	

# 論文内容要旨

## 背 景

筋原性トーン (myogenic tone) は、微小血管に内圧が加わると、その内径が減少し血管壁が厚くなる反応で、血管組織に内因性に見られるものである。筋原性トーンは、冠微小血管の基礎血管抵抗の形成作用、過剰な圧による血管壁障害に対する防御機構、下流の血管内圧の制御機能など、局所の冠微小循環において重要な生理的役割を果たしている。

一方、冠血流量は心筋の酸素消費量と密に相関することが知られており、冠微小血管と心筋組織との密接なクロストークの存在が示唆される。しかし、冠血流量を制御する因子は複雑であるため、通常の生体実験では心筋-冠微小血管間のクロストークを検討することが困難であった。

この問題を解決するために、著者の教室では、摘出冠微小血管を拍動心筋の上に載せて血管反応を観察する一種のバイオアッセイ法を開発した。この方法では、心筋と冠微小血管の状態を独立して制御することが可能で、また神経体液性因子などの影響を最小限に抑え、心筋-冠微小血管クロストークを観察することができる。この方法を用いて著者の教室では、虚血心筋から、冠微小血管を拡張させる血管作動性シグナルが遊離されることを報告している。本研究では、この方法を正常心に適用し、安静時あるいは代謝刺激時の心筋と冠微小血管とのクロストークが、冠微小血管の筋原性トーンに対して影響を与えるか否かを検討した。

## 方 法, 結 果

オスの日本白色種ウサギの心筋壁から分枝のない冠微小血管 ( $n=37$ , 最大径  $205 \pm 8 \mu\text{m}$ ) を摘出し、一方端に微小ピペットを挿入し、他端を結紮して盲端とした。微小ピペットは圧リザーバに接続され、摘出血管の内圧を任意に設定できるようにした。次にイヌを麻酔下に開胸し、心外膜を切開して心表面を露出させた。洞房ブロックを作成後、左房ペーシングを行い任意の心拍数を維持できるようにした。その拍動心の上に摘出冠微小血管を静置し、浮動型対物レンズを装着した実体顕微鏡で観察した。

摘出血管の内圧を 120, 100, 80, 60 mmHg に設定し、各血管内圧における血管内径を測定した。血管内径は微小ピペットの先端径をキャリブレーションとして用いて絶対値を求めた。

安静時心筋と冠微小血管のクロストークが筋原性トーンに対してどのような影響を与えているのかを検討するために、心筋と冠微小血管を接触させた状態とその接触を遮断した状態とで摘出血管内径を比較した。心筋-冠微小血管クロストークを遮断する際には、心筋と摘出血管との間にプラスチックフィルムを敷いた。クロストークの存在時では遮断時に比べて、すべての血管内圧において有意に血管内径が大きく、安静時心筋から冠微小血管の筋原性トーンを減弱させ

る血管拡張性シグナルが遊離されていることが示された。また、その筋原性トーンの減弱は ATP 感受性カリウムチャネル阻害剤であるグリベンクラミドの滴下により完全に消失した。

次に、高頻度ペーシングによる心筋代謝刺激が、その上に載せた摘出血管の筋原性トーンにどのような影響を与えるかを検討した。イヌの心拍数を 120/分から 240/分に変化させ心仕事量を約 2 倍に増加させたところ、各血管内圧において有意な摘出血管の拡張が観察された。しかし、安静時の場合とは異なりこの拡張はグリベンクラミド単独では消失せず、ATP 感受性カリウムチャネル・一酸化窒素・アデノシンの 3 重阻害で消失した。

## 結 論

拍動心筋は血管作動性因子を放出し、冠微小血管の筋原性トーンを減弱させる。そのメカニズムは ATP 感受性カリウムチャネルにより司られる。一方、代謝刺激により心筋から冠微小血管に放出された血管拡張性因子には ATP 感受性カリウムチャネル以外に一酸化窒素やアデノシンが関与する。

## 審 査 結 果 の 要 旨

著者は、拍動心筋と微小血管のクロストークに注目し、拍動心筋の表面に摘出冠微小血管を静置して浮動型対物レンズを装着した生体顕微鏡を用いて観察するという新しいバイオアッセイ法を開発、冠微小血管の筋原性トーンスに対する心筋からの影響を観察した。そして安静時のこのトーンス変化が心筋代謝亢進時のそれとどのような違いがあるかを検討し、さらに種々の遮断薬をもちいて拍動心筋から冠微小血管への血管作動シグナルの機序解明を試みている。

その結果以下のような実験成績を得た。すなわち、(1) 安静時の拍動心筋と摘出冠微小血管のクロストークが存在するときには、筋原性トーンスが減弱した。(2) このトーンス変化は ATP 感受性カリウムチャンネル遮断薬であるグリベンクラミドにより消失した。(3) 頻拍刺激 (240 拍/分) された拍動心上の摘出冠微小血管は、安静時 (120 拍/分) と比べて、有意に拡張するがその拡張は、安静時とは異なり、グリベンクラミドの投与や、グリベンクラミドと一酸化窒素合成酵素阻害薬 N<sup>ω</sup>-ニトロ L アルギニンの共投与では変化がなく、この 2 者にアデノシン受容体遮断薬である 8-フェニルテオフィリンを加えた 3 重投与下で、はじめてその拡張は消失した。

以上の結果から、安静時拍動心筋は冠微小血管の筋原性トーンスを ATP 感受性カリウムチャンネルの活性化を通じて減弱させ、一方、心筋代謝刺激により心筋から放出された微小血管拡張因子には ATP 感受性カリウムチャンネル以外に一酸化窒素やアデノシンが関与する、と結論している。

本論文で著者が用いた方法は、全く独自のもので、数多くのメカニズムで複雑にコントロールされている冠微小血管のトーンス調節を検討する際に、他の因子（ずり応力による血管拡張や神経体液性因子など）の影響を除いて、心筋と冠微小血管とのクロストークを抽出して検討できる非常に信頼性の高いユニークな方法であり、他の追随を許さない。この方法を用いて、著者は、拍動心筋が冠微小血管の筋原性トーンスを約 30% 減弱させているという新知見を見出した。100 年以上も前に存在が確認されているにもかかわらず不明であったその生体における意味づけを明らかにした本研究の生理学上の意義は大きい。また、著者は ATP 感受性カリウムチャンネルの関与についても検討しており、安静時の冠微小血管トーンスの決定に重要な役割を果たしており、一方で代謝刺激時にはそれ以外の要素も関わってくるという本論文の結果は、今まで報告されている生体での観察を裏付けるものである。

心筋と冠微小血管のクロストークを司るものはなにか、という問いは今後心筋保護などの臨床的テーマとも絡んで重要な研究テーマとなると思われるが、その基礎になるデータを提供した意味において、本論文で明らかにされた知見は極めて重要であり、冠微小循環研究の進展に大いに寄与するものと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。